

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

平4-77431

⑬ Int. Cl.³

A 61 K 35/78

識別記号

ABH W
ADU
ADY

庁内整理番号

7180-4C

⑭ 公開 平成4年(1992)3月11日

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全4頁)

⑯ 発明の名称 インターフェロン誘起剤

⑰ 特 願 平2-192513

⑱ 出 願 平2(1990)7月19日

⑲ 発 明 者 松 浦 和 子 兵庫県神戸市須磨区大手町2丁目7番10号
 ⑲ 発 明 者 田 内 義 彦 大阪府大阪市都島区友浜町2丁目12番21-302
 ⑲ 発 明 者 川 谷 多 卓 也 兵庫県神戸市東灘区岡本3丁目9番35-507
 ⑲ 発 明 者 三 浦 治 大阪府大阪市五市2丁目14番8号
 ⑲ 出 願 人 鐘 紡 株 式 会 社 東京都墨田区墨田5丁目17番4号

PTO 2003-4099

S.T.I.C. Translations Branch

明 細 書

1. 発明の名称

インターフェロン誘起剤

2. 特許請求の範囲

加味逍遙散の抽出エキスを有効成分とするインターフェロン誘起剤。

3. 発明の詳細な説明

【産業上の利用分野】

本発明はインターフェロン誘起剤に関する。さらに詳しくは、加味逍遙散の抽出エキスを有効成分とするインターフェロン誘起剤に関する。

【従来の技術】

インターフェロン(以下IFNと云う)は最も臨床応用の進んだサイトカインであり、抗ウィルス剤および抗ガン剤として用いられている。また、種々の物質が(内因性)IFNを誘起することも知られており、このような物質(IFN誘起剤)も、IFNと同様に抗ウィルス剤および抗ガン剤として用いることができる。

漢方方剤は、比較的作用が少ないことなどから慢性疾患などに広く用いられているが、それら漢方方剤のうち、小柴胡湯にIFN誘起作用のあることが報告されている【医学と薬学、10(2): 587-593, 1983、日本薬学会第109年会講演要旨集V、85頁、1989年名古屋】。

【発明が解決しようとする課題】

本発明者等は、小柴胡湯よりも優れたIFN誘起作用を示す新たな漢方方剤を見い出すべく種々検討を行った。

本発明の目的は優れたIFN誘起作用を示す新たな漢方方剤を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

本発明者等は種々の漢方方剤について検討した結果、従来、不定愁訴・更年期障害など神経症状を伴う諸疾患に用いられている加味逍遙散の抽出エキス(以下本発明の薬剤と云う)が、上記の目的にかなうものであることを見い出して本発明を完成させた。

本発明における加味逍遙散の構成(質量比)は

特開平4-77431(2)

当帰(2.0~4.0)、芍薬(2.0~4.0)、白朮(2.0~4.0)、茯苓(2.0~4.0)、柴胡(2.0~4.0)、牡丹皮(1.0~3.0)、山梔子(1.0~3.0)、甘草(0.5~3.0)、生姜(0.5~3.0)、薄荷(1.0~2.0)であり、特に好ましくは当帰(3.0)、芍薬(3.0)、白朮(3.0)、茯苓(3.0)、柴胡(3.0)、牡丹皮(2.0)、山梔子(2.0)、甘草(1.5~2.0)、生姜(0.5~2.0)、薄荷(1.0)である。

本発明においては、加味逍遙散を溶剤で抽出し、濃縮エキスまたは乾燥エキス末として用いるのが好ましい。

本発明の薬剤は以下のようにして製造することができる。

まず、加味逍遙散に対し、重量比で5~25倍、好ましくは8~20倍の抽出溶剤を加え、これを通常80~100℃で30分~2時間加熱して抽出液を得る。抽出溶剤は、水、水溶性有機溶剤あるいはこれらの混合溶剤であり、水溶性有機溶剤としてはエタノールが好ましい。

次に、抽出液を濾過あるいは遠心分離し、次の

体重などによって一定しないが、通常、成人に対して1日当り乾燥エキス末として0.3~10gを1度にまたは2~3回に分けて経口投与する。

〔発明の作用効果〕

本発明の薬剤は、小柴胡湯よりも優れたIFN誘起作用を有している(試験例1および2参照)。

なお、上記の作用が薬剤の直接作用ではなく、(内因性)IFNの誘起作用に基づくことは、試験例1および2におけるIFN活性測定の際、検体試料にウサギ抗マウスIFN- α/β 抗体を共存させるとその活性が中和されることから確かめられた。

また、本発明の薬剤の毒性は低い(試験例3参照)。

従って、本発明の薬剤は優れたIFN誘起剤として、ウィルス性疾患およびガンの予防および治療に有効かつ安全に使用することができる。

以下に本発明の薬剤に係る薬理試験について記載する。

試験例1

IFN誘起作用によるIFN活性の測定(イン・ビ

で、通常の濃縮手段、例えば減圧濃縮し、要すればさらに通常の乾燥手段、例えば減圧乾燥、噴霧乾燥あるいは凍結乾燥することにより本発明の薬剤が得られる。

上述の如くして得られる本発明の薬剤はこのまま使用することもできるが、必要に応じて賦形剤、崩壊剤などの通常の医薬添加物、例えば乳糖、でんぷん、結晶セルロース、カルボキシメチルセルロース、カルシウム、無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウムなどを加えて常法により、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、錠剤、あるいは散剤などに製剤化して用いることもできる。

本発明の薬剤は後記試験例に示す通り、優れたIFN誘起作用を示し、且つ、毒性も低く、ウィルス性疾患およびガンの予防および治療薬として用いることができる。ウィルス性疾患としてはB型肝炎肝炎、また、ガンでは腎癌、多発性骨髄腫、悪性黒色腫、悪性リンパ腫および成人T細胞白血病などに用いられる。

本発明の薬剤の投与量は、患者の病態、年齢、

トロ)：

(1)検体

実施例1の加味逍遙散乾燥エキス末(本発明の薬剤)および比較例1の小柴胡湯乾燥エキス末(対照薬剤)。

(2)試験方法

C3H/He雄性マウス(8週齢)より脾臓細胞を採取し、10(W/V)%牛胎児血清(NU-SERUM, Collaborative Research Inc.製)および10 μ g/mlのゲンタマイシンを含むRPMI-1640培地(日本製薬製)で2 $\times 10^7$ cells/mlの脾臓細胞浮遊液を調製した。この細胞浮遊液0.5mlに、検体200 μ l/mlを含む上記培地0.5mlを加え、24穴培養プレート(Falcon 3047, Becton Dickinson Inc.製)にて37℃で24時間培養後、培養上澄を遠心処理(1000rpm, 10分間)してその上澄液をとり、IFN活性測定用に供した。

検体のIFN誘起作用によるIFN活性の測定はマウスL929細胞を用いた50%細胞変性効果阻止法(インターフェロンの科学、13頁、小林茂保編、

特開平4-77431(3)

請該社)で行った。

まず、予め96穴培養プレート(Falcon 3072, Becton Dickinson Inc. 製)にL929細胞 4×10^4 /96穴を5(W/V)%NU-SERUMを含むMEM 培地(日本製薬製)100 μ l 中で一夜培養して単層を形成させ、上記(1)で得られたIFN 活性測定用の試料溶液を0.5(W/V)%NU-SERUMを含むMEM 培地にて2倍ずつ段階希釈して加え、37℃で1夜培養後、水痘性口内炎ウイルス(Vesicular stomatitis virus, 家畜衛生試験所)を攻撃用ウイルスとしてL929細胞に加えた。37℃で1夜培養後、L929細胞の細胞変性効果の阻止率を指標として検体のIFN 誘起作用によるIFN 活性を測定した。

IFN 活性の単位は上記試験において、検体を添加しない場合(IFN 無処置細胞)における細胞変性効果の50%を示す希釈の逆数として表した。

また、IFN 活性は標準IFN(Lex Bio Molecular Research Laboratories Inc. 製)を同時に試験し、IFN 国際単位(international unit(IU)/ml)に補正して表現した。

第1表

検 体	IFN活性 (IU/ml)	
	イン・ビト	イン・ビボ (n=3) (mean \pm S.D.)
加味逍遙散	34	120 \pm 39
小柴胡湯	29	64 \pm 21

試験例3

急性毒性試験:

(1)検体および試験方法

実施例1の加味逍遙散乾燥エキス末を0.5(W/V)%カルボキシメチルセルロース ナトリウム水溶液に懸濁(濃度1000mg/ml)してddY 系雄性マウス(6週齢、体重26~29g、1群10匹)に10g/kg宛て経口投与し、投与後2週間までの死亡数を観察した。

(2)試験結果

投与後2週間までに全く死亡例を認めず、加味逍遙散乾燥エキス末のLD₅₀値は>10g/kgであっ

(3)試験結果

試験結果を試験例2(イン・ビボ)の結果とあわせて後記第1表に示す。

試験例2

IFN 誘起作用によるIFN 活性の測定(イン・ビボ):

(1)検体

試験例1に同じ。

(2)試験方法

C3H/He雄性マウス(8週齢、一群3匹)の腹腔内に検体(100mg/kg)のリン酸緩衝塩類溶液0.2mlを投与し、投与14時間後にマウスより個別に全採血し、その血清をIFN 活性測定用に供した。

検体のIFN 誘起作用によるIFN 活性の測定は試験例1と同様に行った。

(3)試験結果

試験結果を第1表に示す。

(以下空白)

た。

従って、本発明の薬剤はきわめて毒性が低い。

【実施例】

次に実施例および比較例を挙げて本発明を説明する。

実施例1

加味逍遙散乾燥エキス末:

当帰、芍薬、白朮、茯苓、柴胡の各3.0 kg、牡丹皮、山梔子の各2.0 kg、甘草1.5 kg、生薑0.5 kgおよび薄荷1.0 kgからなる混合生薬に水220 lを加えて約100℃で1時間加熱抽出した。抽出液を濾過し、濾液を約20 lまで減圧濃縮後、噴霧乾燥して加味逍遙散乾燥エキス末4.1 kgを得た。

実施例2

加味逍遙散エキス細粒剤:

(処方)

組 成	配合量
主薬(実施例1の乾燥エキス末)	4.10重量部
乳糖	0.14重量部
トウモロコシデンプン	1.30重量部

特開平 4-77431(4)

無水ケイ酸 0.37重量部
ステアリン酸マグネシウム 0.09重量部
(操作)

上記の各成分を充分混合し、この混合物を圧縮成型機により板状物とした後、オシレーターで粉碎粒状とし、整粒篩別して1g中に主薬583 mgを含む加味逍遙散エキス細粒剤を得た。

実施例 3

加味逍遙散エキス錠剤:

(処方)

組 成	配合量
主薬(実施例1の乾燥エキス末)	3.00重量部
乳糖	1.00重量部
トウモロコシデンプン	0.50重量部
合成ケイ酸アルミニウム	0.20重量部
カルボキシメチルセルロース	0.25重量部
カルシウム	
ステアリン酸マグネシウム	0.05重量部

(操作)

上記各成分を充分混合し、この混合物を1錠

300mg に打錠して、1錠中に主薬180mg を含む加味逍遙散エキス錠剤を得た。

実施例 4

加味逍遙散エキスカプセル剤:

(処方)

組 成	配合量
主薬(実施例1の乾燥エキス末)	3.34重量部
合成ケイ酸アルミニウム	0.18重量部
ステアリン酸マグネシウム	0.08重量部

(操作)

上記の各成分を充分混合し、この混合物の360 mg宛てをカプセルに充填して1カプセル中に主薬334mg を含む加味逍遙散エキスカプセル剤を得た。

比較例 1

小柴胡湯乾燥エキス末:

柴胡7.0 kg、半夏5.0kg、黄芩、太瀉、人參の各3.0 kg、甘草2.0 kgおよび生姜1.0 kgからなる混合生薬に水240 lを加えて約100 °Cで1時間加熱抽出した。抽出液を濾過し、濾液を約30 lまで

減圧濃縮後、噴霧乾燥して小柴胡湯乾燥エキス末5.4 kgを得た。

特許出願人 鐘紡株式会社

現在事項全部証明書

東京都大田区大森本町二丁目26番6号スポーツ大森101

株式会社輝翔

会社法人等番号 0108-01-013877

商号	株式会社輝翔
本店	東京都大田区大森本町二丁目26番6号スポーツ大森101
公告をする方法	官報に掲載している
会社成立の年月日	平成12年9月11日
目的	<ol style="list-style-type: none"> 1. 特許権、著作権等の知的所有権の取得、保有、管理、運用及び売買並びにその媒介及び代理 2. 介護用ベッドの製造、販売 3. 刃物（短刀）販売 4. 飲食店の経営 5. 食料品、衣料品、日用品雑貨の販売及び輸出、輸入 6. 宝石、貴金属、装身具の輸出、輸入 7. 不動産の賃貸及び管理業 8. 皮革製品の輸出、輸入 9. 建築材料の輸出、輸入 10. 広告及び宣伝業 11. 前各号に附帯する一切の業務
発行する株式の総数	800株
発行済株式の総数並びに種類及び数	発行済株式の総数 200株
資本の額	金1000万円
株式の譲渡制限に関する規定	当会社の株式を譲渡するには、取締役会の承認を受けなければならない。
役員に関する事項	取締役 古賀睦子
	取締役 古賀政輝
	取締役 古賀幸子
	取締役 古賀利枝

東京都大田区大森木町二丁目26番6号スポーツ大森101
株式会社輝翔
会社法人等番号 0108-01-013877

	東京都町田市山崎町2200番地2-9-20 5 代表取締役 古賀 睦子
	東京都町田市木曽町858番地2公社住宅41 -115 代表取締役 古賀 政輝
	監査役 任 佩 華

これは登記簿に記録されている現に効力を有する事項の全部であることを証明
した書面である。

平成15年 6月20日
東京法務局城南出張所
登記官

三 澤 義 苗



整理番号 チ229933

* 下線のあるものは抹消事項であることを示す。

2/2

PTO 03-4099

Japan Kokai

Document No: 04-77431

INTERFERON-INDUCING AGENT

(Intaferon Yukizai)

Kazuko Matsūura, Yoshihiko Tauchi

Takuya Kawakita and Osamu Miura

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Washington, D. C.

June 2003

Translated by: Schreiber Translations, Inc.

Country : Japan

Document No. : 04-77431

Document Type : Kokai

Language : Japanese

Inventor(s) : Kazuko Matsuura
Yoshihiko Tauchi
Takuya Kawakita
Osamu Miura

Applicant : Kanebo Co., Ltd.

IPC : A 61 K 35/78

Date of Filing : July 19, 1990

Publication Date : March 11, 1992

Foreign Language Title : Intaferon Yukizai

English Title : INTERFERON-INDUCING
AGENT

SPECIFICATION

/1¹

I. Title of the Invention

Interferon-Inducing Agent

II. Claims

An interferon-inducing agent with an extract of *Modified Ease Powder* as active ingredient.

III. Detailed Description of the Invention

[Field of Industrial Application]

This invention relates to an interferon-inducing agent. In more detail, this invention relates to an interferon-inducing agent with an extract of *Modified Ease Powder* (Kami Shoyo San) as active ingredient.

[Prior Art]

Interferon (called INF hereafter) is the most advanced cytocaine for clinical applications and has been used as an antiviral agent and a carcinostatic agent. Various substances have also been known to induce (endogenous) IFN, and such substances can also be used as antiviral agent and carcinostatic agent like IFN.

¹Numbers in the margin indicate pagination in the foreign text.

Chinese drugs have been widely used for chronic diseases because of less side effects, etc., and it has been reported that an IFN-inducing action exists in *Minor Decoction of Bupleurum* (Ko Saiko To) among these Chinese drugs [*Medicine and Pharmacy*, 10(2), 687-693 (1983); *Speech Abstracts V*, 109th Annual Meeting, Pharmaceutical Society of Japan, 85 (1989, Nagoya)].

[Subject to Be Solved by the Invention]

The inventors made various studies which should discover a new Chinese drug exhibiting an IFN-inducing action superior to *Minor Decoction of Bupleurum*.

The purpose of this invention consists in providing a new Chinese drug exhibiting a superior IFN-inducing action.

[Means for Solving the Subject]

The inventors studies various Chinese drugs, consequently, they discovered that an extract of *Modified Ease Powder* (called "drug of this invention" hereafter), which had been used in diseases accompanying neural symptoms such as indefinite complaint and menopausal disturbance, was a match for the above purpose, thus they came to accomplish this invention.

/2

The constitution (mass ratio) of *Modified Ease Powder* in this invention is angelica (2.0 - 4.0), peony (2.0 - 4.0),

bighead atractylodes rhizome (2.0 - 4.0), poria (2.0 - 4.0), bupleurum root (2.0 - 4.0), moutan bark (1.0 - 3.0), pittosperm seed (1.0 - 3.0), liquorice (0.5 - 3.0), fresh ginger (0.5 - 3.0), and peppermint (1.0 - 2.0), more preferably angelica (3.0), peony (3.0), bighead atractylodes rhizome (3.0), poria (3.0), bupleurum root (3.0), moutan bark (2.0), pittosperm seed (2.0), liquorice (1.5 - 2.0), fresh ginger (0.5 - 2.0), and peppermint (1.0).

In this invention, it is preferable to extract the *Modified Ease Powder* with a solvent and use it as a concentrated or dried extract powder.

The drug of this invention can be produced as follows.

First, 5 - 25 times, preferably 8 - 20 times of extraction solvent is added to the *Modified Ease Powder*, and the mixture is commonly heated at 80 - 100°C for 30 min - 2 hr to give an extract. The extraction solvent is water, a water-soluble organic solvent or their mixed solvent, and ethanol is preferable for water-soluble organic solvent.

Next, the extract is filtered or centrifuged, subsequently the drug of this invention is obtained by a common concentrating means, e. g., reduced-pressure concentration and, if necessary, a common drying means, e. g., reduced-pressure drying, spray drying or freeze drying.

The drug of this invention obtained as described above can also be used as it is, but the drug can also be used by formulating it into capsule, granule, fine particle, tablet or powder, etc. by adding common medical additives such as excipient, disintegrant, etc., e. g., lactose, starch, crystalline cellulose, carboxymethyl cellulose, calcium, silicic anhydride, magnesium stearate, etc. according to demand.

As shown in test examples described later, the drug of this invention exhibits a superior INF-inducing effect, has a low toxicity and thus can be used as preventive and treating agent for viral diseases and cancers. It is used for B-type chronic hepatitis as viral disease, and renal cancer, multiple myeloma, malignant melanoma, lymphoma and adult T cell leukemia, etc. in cancers.

The dose of drug of this invention is not certain depending upon pathosis, age, body weight, etc. of a patient, but it is commonly 0.3 - 10 g per day as dry extract powder for adult in single dose or 2 - 3 divided doses by oral administration.

[Working Effect of the Invention]

The drug of this invention has an IFN-inducing action superior to *Minor Decoction of Bupleurum* (see Test Examples 1 and 2).

Moreover, it was confirmed that the above action is not a direct action of the drug and is based on an (endogenous) IFN-inducing action from the fact that rabbit against mouse IFN- α/β antibodies coexist in a specimen and their activities are neutralized in the INF activity determination in Test Examples 1 and 2.

Furthermore, the toxicity of drug of this invention is low (see Test Example 3).

Accordingly, the drug of this invention can be used effectively and safely in the prevention and treatment of viral diseases and cancers as a superior IFN-inducing agent.

Pharmacological tests relating to the drug of this invention will be described below.

[Test Example 1]

Determination of IFN activity caused by IFN-inducing action
(in vitro)

(1) Specimen

A dry extract of *Modified Ease Powder* of Actual Example 1 (drug of this invention) and a dry extract of *Minor Decoction of Bupleurum* of Comparison Example 1 (control drug).

(2) Test method

Splenic cells were collected from a C3H/He female mouse (8 weeks old), and then a 2×10^7 cells/mL splenic cell suspension

was prepared in an RPMI-1640 medium (made by Nissui Pharmaceutical Co.) containing 10 (W/V)% of a bovine fetus serum (NU-Serum, made by Collavolative Research Inc.). 0.5 mL of the above medium containing 200 µg/mL of specimen was added to 0.5 mL of this cell suspension, cultured at 37°C for 24 hr with a 24-well culture plate (Falcon 3047, made by Becton Dickinson Inc.), then the culture supernatant was taken as supernatant and supplied for the determination of IFN activity.

The determination of IFN activity caused by the IFN-inducing action is made by a 50% cell denaturation effect preventing method using mouse L929 cells (*Science of Interferon*, 13, edited by Shigeyasu Kobayashi, Kodansha).

/3

First, 4×10^4 /well of L929 cells were preliminarily cultured in 100 µL of an MEM medium (made by Nissui Pharmaceutical Co., Ltd.) containing 5 (W/V)% NU-Serum overnight to form a single layer in a 96-well plate (Falcon 3072, made by Becton Dickinson Inc.), the sample solution for IFN activity determination obtained in the above (1) was by stepwise dilution twice in the MEM medium) containing 5 (W/V)% NU-Serum, cultured at 37°C overnight, and then Vesicularstomatitis virus (Livestock Sanitary Laboratory) was added to L929 cells as virus for

attack. After it was cultured at 37°C overnight, the IFN activity caused by the IFN-inducing action of specimen was determined with prevention percentage of cell denaturation effect of said L929cells as index.

The unit of IFN activity was expressed as the reciprocal of dilution representing 50% of the cell denaturation effect in case of no addition of specimen (IFN-nontreated cells) in the above test.

The IFN activity was expressed by testing a standard IFN (made by Lee Biomolecular Research Laboratories Inc.) at the same time and correcting it to IFN international unit (IU)/mL).

(3) Test results

The test result is shown in Table 1 together with result of Test Example 2 (*in vivo*).

[Test Example 2]

Determination of IFN activity caused by IFN-inducing action (*in vivo*)

(1) Specimen

Same as Test Example 1.

(2) Test method

0.2 mL of a phosphate buffer solution of specimen (100 mg/kg) was administrated into the abdominal cavity of C3H/He female mice (8 weeks old, 3 in a group), total blood collection

from the mice individually 14 hr after the administration, and the serum was supplied for INF activity determination.

The determination of INF activity caused by IFN-inducing action was similarly made as Test Example 1.

(3) Test result

The test result is shown in Table 1.

Table 1

	IFN Activity (IU/mL)	
	<i>In vitro</i>	<i>In vivo</i> (n = 3) (mean \pm S.D.)
<i>Modified Ease Powder</i>	34	120 \pm 39
<i>Minor Decoction of Bupleurum</i>	29	64 \pm 21

[Test Example 3]

Acute toxicity test :

(1) Specimen and test method

The dry extract powder of said *Modified Ease Powder* of Actual Example was suspended in a 0.5 (W/V) aqueous solution of sodium carboxymethyl cellulose (concentration 1,000 mg/mL), and then orally administrated to ddY male mice (6 weeks old, body weight 26 - 29 g, 10 in a group) (10 g/kg each), and the number of death until 2 weeks after the administration was observed.

(2) Test result

No any death example was found until 2 weeks after the administration, and the LD₅₀ value of dry extract powder of said *Modified Ease Powder* was > 10 g/kg each.

Accordingly, the drug of this invention has extremely low toxicity.

[Actual Examples]

Next, this invention will be illustrated by giving actual examples and comparison example.

[Actual Example 1]

Dry extract powder of Minor Decoction of Bupleurum :

220 L of water was added to a mixed crude drug comprising 3.0 kg each of angelica, peony, bighead atractylodes rhizome, poria, bupleurum root, 2.0 kg each of moutan bark, pittosperm seed, 1.5 kg of liquorice, 0.5 kg of fresh ginger and 1.0 kg of peppermint and extracted by heating at about 100°C for 1 hr. The extract was filtered, the filtrate was concentrated to about 20 L under reduced pressure, then spray dried to obtain 4.1 kg of a dry extract powder of *Modified Ease Powder*.

[Actual Example 2]

Extract fine granule of Modified Ease Powder :

(Formula)

<u>Composition</u>	<u>Mixing amount</u>
Base(dry extract of Actual Example 1)	4.10 pt

Lactose	0.14 pt
Corn starch	1.30 pt

/4

Silicic anhydride	0.37 pt
Magnesium stearate	0.09 pt

("pt" is an abbreviation of "part by weight", translator)

(Operation)

The above ingredients were fully mixed, this mixture was made into a plate-like matter by a compression molding machine, then made into crushed granules by an oscillator and screened to whole grains to obtain an extract fine granule of *Modified Ease Powder* containing 683 mg of base in 1 g.

[Actual Example 3]

Extract tablet of *Modified Ease Powder* :

(Formula)

<u>Composition</u>	<u>Mixing amount</u>
Base(dry extract of Actual Example 1)	3.00 pt
Lactose	1.00 pt
Corn starch	0.50 pt
Synthetic aluminum silicate	0.20 pt
Calcium carboxymethyl cellulose	0.25 pt
Magnesium stearate	0.05 pt

(Operation)

The above ingredients were fully mixed, this mixture was tabletted into 300 mg per tablet to obtain a tablet of *Modified Ease Powder* containing 180 mg of base in 1 tablet.

[Actual Example 4]

Extract tablet of *Modified Ease Powder* :

(Formula)

<u>Composition</u>	<u>Mixing amount</u>
Base(dry extract of Actual Example 1)	3.34 pt
Synthetic aluminum silicate	0.18 pt
Magnesium stearate	0.08 pt

(Operation)

The above ingredients were fully mixed, 360 mg of this mixture was filled into each capsule to obtain an extract capsule of *Modified Ease Powder* containing 334 mg of base in 1 capsule.

[Comparison Example 1]

Dry Extract powder of *Minor Decoction of Bupleurum* :

240 L of water was added to a mixed crude drug comprising 7.0 kg of bupleurum root, 5.0 kg of pinellia tuber, 3.0 kg each of scutellaria root, Chinese-date, ginseng, 2.0 kg of liquorice and 1.0 kg of fresh ginger and extracted by heating at about 100°C for 1 hr. The extract was filtered, the filtrate was concentrated to about 30 L under reduced pressure and then spray

dried to obtain 4.1 kg of a dry extract powder of *Minor
Decoction of Bupleurum*.